Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Calcium-Phosphor-Gesamtproteine

Postnatales Verhalten im Serum Neu- und Frühgeborener bei Ernährung mit Frauenmilch und Nektarmil-Zwiemilch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Renate Cramer
aus Augsburg

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0094

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Calcium-Phosphor-Gesamtproteine

Postnatales Verhalten im Serum Neu- und Frühgeborener bei Ernährung mit Frauenmilch und Nektarmil-Zwiemilch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Renate Cramer
aus Augsburg

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. G. Jung
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Roemer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern

INHALT

Seite

I. VORBEMERKUNGEN ZUM STOFFWECHSEL 1

Calcium 1

Phoshor 2

Gesamteiweiß 7

II. FRAGESTELLUNG 10

III. METHODIK 12

IV. ERGEBNISSE 14

V. DISKUSSION 35

VI. ZUSAMMENFASSUNG 37

VII. LITERATURVERZEICHNIS 39

I. VORBEMERKUNGEN ZUM STOFFWECHSEL

Calcium

Das Gesamt-Calcium im Serum Erwachsener beträgt im Durchschnitt 10 mg% = 1,5 - 2,8 mMol/l oder 5 - 5,2 mval/l. Es liegt in drei Fraktionen vor: das kolloidale, eiweißgebundene (ca. 50%), das ultrafiltrable ionisierte (2 mg% = 0,5 mMol/l) und das ultrafiltrable nicht ionisierte Calcium (5 - 7 mg% = 2,5 - 3 mval/l), das komplex an niedrig molekulare Stoffe, vor allem an Citronensäure und Milchsäure, gebunden ist.

Für die physiologisch-chemische Betrachtung ist nur die ultrafiltrable Menge entscheidend. Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist von den Calciumionen abhängig und wegen ihrer hohen biologischen Aktivität treten schon bei geringfügigen Änderungen ihrer Konzentration im Serum schwerste Symptome auf (z.B. Tetanie bei Erniedrigung) *(20)*.

Das ionisierte Calcium steht im Gleichgewicht mit den Proteinen:

$$\frac{Ca^{++} \times \text{Protein}}{Ca - \text{Protein}} = \text{konst} = 10^{-2,22}$$

Bei Beurteilung des Calciumspiegels im Blut muß also auch die Eiweiß-Konzentration im Blut berücksichtigt werden, und die Erfahrung hat gezeigt, daß sich in der Regel die Gesamtkonzentration des Calciums im Blutserum parallel dem Eiweiß-Gehalt ändert. Proteinärmere Seren zeigen meist auch einen erniedrigten Calciumspiegel.

Einreguliert wird der Calciumgehalt im Serum primär durch die freien Ca^{++}, (das Depot stellt das Knochenskelett dar) deren Konzentration normalerweise, ausgenommen in der Neugeborenen-Periode, innerhalb enger Grenzen konstant bleibt. Die Regulation - die Resorption, Ausscheidung und das Verhältnis zu Gegenspielern - erfolgt durch die Parathyreoidea. Andere hormonelle Einflüsse spielen im Säuglingsalter noch keine Rolle. Starker Einfluß besteht aber von Seiten des Säure-Basen-Haushalts; (alkalische Zustände führen z.B. zu einer Entionisierung des Calciums, im Gegensatz zur Azidose - das Neugeborene befindet sich wegen Leber- und Nierenunreife physiologischerweise in einer metabolischen Azidose). Auch Verschiebungen der Relation Kalium - Calcium im Serum nach der LOEBschen Formel:

$\frac{Na + K}{Ca + Mg}$ sind von Bedeutung.

Der Calcium-Haushalt steht auch in enger Beziehung zum Phosphorhaushalt, und zwar hat der Organismus das Bestreben das Ionenprodukt $[Ca]^{++}$ und $[HPO_4]^{--}$ konstant zu halten. (HOWLAND Formel Ca x P = Konst = 10 x 4 = 40 mg%).

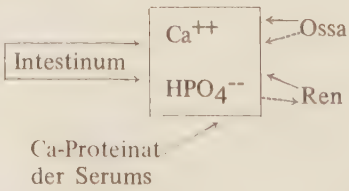
Phosphor

Der Gesamt-Phosphor-Gehalt des Serums beträgt beim Erwachsenen 12 - 16 mg% und verteilt sich folgendermaßen: (31)

Angaben in mg%

Gesamt-Phosphor	7 - 15	(13)
Anorganischer- = ionisierter P	2 - 5	(3)
Ester- = Rest P	0,3 - 2	(1,5)
Lipoid-Phosphor	8	
Eiweiß-Phosphor	0,5	

Der säurelösliche Phosphor, der fast gleich zu setzen ist dem ultrafiltrierbaren, setzt sich aus dem anorganischen- und dem Ester-Phosphor, der säureunlösliche aus dem Lipoidphosphor (der unter anderem das Lecithin enthält) und dem Eiweißphosphor zusammen. Das Phosphat wird für die verschiedensten Zwecke verwendet. Änderungen im P-Gehalt des Serums rufen aber – im Gegensatz zum Calcium – keine akuten Symptome hervor. Der Gehalt des Blutes an den einzelnen Phosphorfraktionen ist sehr großen physiologischen und pathologischen Schwankungen unterworfen. Hormonell wird beim Säugling der P-Spiegel im Blut auch nur durch die Parathyreoidea reguliert, die die Phosphatdiurese fördert. Die Reserve ist ebenso das Skelett, aus dem bei Hypophospataemie die Nachlieferung erfolgt. Einfluß hat auch hier der Säure-Basen-Haushalt. Rolle der Parathyreoidea: *(20)*



Die Angaben der Phosphor- und besonders der Calcium-Werte bei Reif- und auch bei Frühgeborenen wechseln in der Literatur sehr. Als Calciumwerte für ausgetragene Neugeborene (im Kapillarblut) geben z.B.

BAKWIN	*(2)*	12 - 13,2 mg%
TODD	*(50)*	10,15 ± 0,22 mg%
DANOWSKI	*(13)*	9,8 ± 0,7 mg%
EWERBECK	*(17)*	11,27 mg%
HERLITZ	*(27)*	10,71 ± 0,08 mg%
GYÖRGY	*(26)*	10,2 mg%
SHOHL	*(47)*	11,2 mg%

an, wobei methodische Unterschiede sicher sehr berücksichtigt werden müssen. Voraussetzung für Norm-Werte ist auch eine normale Schwangerschaft bei einer gesunden Mutter. Es ist bekannt, daß ein Diabetes mellitus, eine Nephropathie und natürlich auch eine Epithelkörpercheninsuffizienz den Calcium-Phosphor-Quotienten beeinflussen *(9)*. Dieser soll auch von einem Geburtstrauma abhängen wie jedenfalls bei Sectiokindern nachgewiesen wurde *(15)*. Der Ca-Gehalt ist außerdem vom Geburtsgewicht abhängig, saisonunterschiedlich (im Herbst und Winter höhere Werte) und er soll geringer sein bei Kindern einer Mehrpara. Eine Differenz bezüglich des Geschlechts soll nicht bestehen *(50)*. Ebenso findet man in der Literatur ständig signifikant niedrigere Ca-Werte bei Frühgeborenen *(50, 33, 39)*, bei *GARAHAM* 9,5 - 11,5 mg%.

Vom 3. Fetalmonat an ist eine bis zum Ende der Schwangerschaft zunehmende Ca- und P-Retention nachgewiesen, die in verstärktem Maße, vor allem beim Calcium im 8. bis 10. Schwangerschaftsmonat, entsprechend der in dieser Zeit beginnenden Verknöcherung des fetalen Skeletts, stattfindet. Im Vergleich zu ausgetragenen Säuglingen haben Frühgeborene, je nach dem Termin der vorzeitigen Geburt, eine wesentlich geringere auf das Kilogramm Körpergewicht bezogene Mineralkonzentration, besonders an Calcium. Im Tierversuch *(34)* hat man bei gänzlich unzureichender Ca-Zufuhr so, daß das Wachstum ganz eingestellt war – den Ca-Gehalt des Plasmas wie auch der Knochen auf die Hälfte herabsetzen können. Dagegen berichten andere Autoren *(26)*, daß der für die physiologischen Funktionen ausschlaggebende Gehalt an ionisiertem Calcium – trotz absolut erniedrigten Calciumgesamtwerten – in vielen Fällen normal ist. Wie einleitend schon auf die engen Beziehungen zwischen Eiweiß und Calcium im Serum hingewiesen wurde, besteht auch ein Zusammenhang zwischen Hypocalcämie und niedrigem Plasma-Eiweißgehalt des Neugeborenen, auf welchen später noch näher eingegangen wird. *HERLITZ* und andere bestimmten aber bei Frühgeborenen einen niedrigeren Gehalt an Ca-Ionen.

Ebenso schwanken die Angaben der bisher gefundenen Serum-Phosphor-Werte. Für den anorganischen Phosphor fanden:

TODD	*(50)*	ϕ	5,55	mg%
GYÖRGY	*(26)*		5,2	mg%
VON ÖTTINGEN	*(41)*		5,4	mg%
GITTLEMAN	*(22)*		4,2 - 8,0	mg%

Der Phosphorspiegel liegt beim Neugeborenen höher als im mütterlichen Blut, entsprechend dem relativ hohen Gesamtphosphorgehalt im kindlichen Körper. Das anorganische Phosphat im Serum entspricht der jeweiligen Intensität des Knochenskelettwachstums. Die relativ höheren Phosphorwerte beim Frühgeborenen erklären sich daraus, daß in den letzten Schwangerschaftsmonaten nur noch verhältnismäßig wenig Phosphor in den Knochen abgelagert wird.

In den ersten drei Lebenstagen kommt es zu einem geringfügigen Abfall des Blut-Calciums. *TODD* und Mitarbeiter *(50)* fanden Werte zwischen 7,2 und 12,3 mg%, im Durchschnitt 9,9 mg%; *GITTLEMAN* und andere (22) bei 842 spontangeborenen ausgetragenen Neugeborenen am ersten Lebenstag 9,2 ± 0,6 mg%. Der Abfall in den ersten Tagen hängt u.a. von der Dauer der Nahrungskarenz ab. Er ist bei Frühgeborenen ausgeprägter und anhaltender als bei reifen Kindern *(7)*. Gegen Ende der ersten Lebenswoche erfolgt ein leichter Wiederanstieg des Plasmacalciums auf Durchschnittswerte von 10,45 mg% *(50)*.

Das anorganische Phosphat verhält sich in dieser Nachgeburtsperiode weitgehend antagonistisch zum Calcium. Nach der Geburt erfolgt in den ersten Tagen noch ein mäßiger Anstieg auf durchschnittlich 6,09 mg% (3,7 - 8,6 mg%), bis zum Ende der ersten Lebenswoche ein leichter Abfall *(50)* auf Werte zwischen 3,5 und 7,6 mg%, am 7. Tag durchschnittlich 5,93 mg%.

Diese postnatalen Schwankungen im Calcium- und Phosphorspiegel führen zu einer Erniedrigung des Ca/P Quotienten,die besonders stark bei mit Kuhmilch ernährten Kindern auftritt und mit der Neugeborenen-Tetanie in Zusammenhang steht. Wie erklären sich diese postnatalen Schwankungen? *ANDERSCH* und *HERLITZ (1; 27)* wiesen nach, daß sich die ultrafiltrierbaren Calciumfraktionen mit Werten von 5,3 - 5,9 mg% nach der Geburt schon auf der gleichen Höhe befinden wie in den ersten drei Lebenswochen. Damit wäre der Calciumabfall vor allem vom kolloidgebundenen,d.h. eiweißgebundenen Calcium getragen und gemäß der *HOWLAND*'schen Formel bzw. dem Ca x P Quotienten auch der Phosphatanstieg zu erklären. Auf Grund der großen Kapazität der Regulationsmechanismen im Ca - P - Haushalt sind die Nebenschilddrüsen in der Regel in der Lage, einen normalen Spiegel an ionisiertem Calcium, und damit eine physiologische neuromuskuläre Erregbarkeit aufrecht zu erhalten. Eine Ausnahme macht nur die Neugeborenenperiode, denn in den ersten Lebenstagen besteht – auch bei Reifgeborenen – ein physiologischer Hypoparathyreoidismus *(10; 2)*. Die äußeren Zeichen dafür sind die beschriebenen Ca- P - Schwankungen, die in Richtung der für diesen Hypoparathyreoidismus charakteristischen Stoffwechsellage verlaufen. Entsprechend

den noch weniger ausgereiften Lebensfunktionen dürften sie beim Frühgeborenen verstärkt auftreten. Allerdings ist die Pathogenese dieser postnatalen Schwankungen nicht einheitlich. Die Beobachtung, daß Neugeborene auf Parathormon mit gesteigerter Phosphatdiurese reagieren *(10; 11)* spricht gegen eine primär renale Störung und für eine insuffiziente Parathormonsekretion. Auf der anderen Seite hat man jedoch bei Kindern mit erhöhtem Phosphatspiegel auch eine erniedrigte Inulinclearance, d.h. eine mangelhafte glomeruläre Ausscheidungsfunktion festgestellt.

Hormonelle, renale und diätetische Ursachen treten also zusammen und können von Fall zu Fall wohl verschiedenes Gewicht erlangen. Frühgeborene neigen daher relativ leichter zu Entgleisungen.

Kurz soll wegen ihrer Bedeutung auf die Neugeborenentetanie eingegangen werden. Sie tritt bis zum vierten Tag post partum auf, ist aber meist harmlos. Es kommt beim ausgetragenen Neugeborenen selten zu einer Erniedrigung des Calciumspiegels unter 8 mg% (Tetaniegrenze). Außerdem tritt bei Hypocalcämie nicht obligat eine Tetanie auf. Auf die Bedeutung des Kaliums wurde schon hingewiesen. Man weiß, daß Hypocalcämie und Hypokaliämie beim Neugeborenen häufig gleichzeitig auftreten. Daneben sinkt in den ersten Lebenstagen die an der Entionisierung von Calcium beteiligte Alkalireserve ab (von 58 auf 48 Vol %), das Neugeborene neigt zur Azidose.

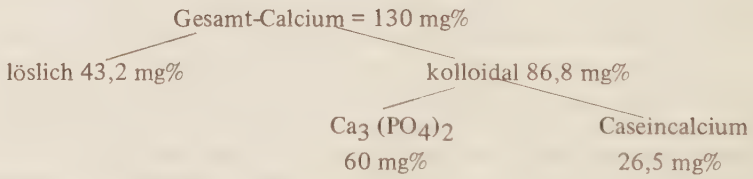
Die Ca- und P-Werte im Blut sind mit der jeweiligen Säuglingsnahrung beeinflußbar *(39). BRUCK* und Mitarbeiter *(7)* schreiben von einem verstärkten Ca-Abfall, besonders bei länger dauernder Nahrungskarenz, und von sonstigen unterschiedlichen Ca- und P-Reaktionen bei Frauenmilch- bzw. der mineralhaltigeren, Calcium und Phosphor aber in anderem Verhältnis enthaltenden Kuhmilch-Ernährung. Gewisse Korrelationen zwischen Ca- und P-Spiegel bestanden nicht. Diese Reaktionen (besonders beim Calcium) waren beim Frühgeborenen ausgeprägter. Normalerweise arbeiten die für den Ca- und P-Stoffwechsel verantwortlichen Regulationsmechanismen sehr präzis, (z.B. i.v. gespritztes Calcium verschwindet schon in der ersten Minute aus der Blutbahn) *(20).* Nur eine Hypofunktion der Parathyreoidea kann größere, nahrungsabhängige, postnatale Schwankungen zulassen. Die Resorption von Calcium und Phosphor vollzieht sich beim Säugling nach den gleichen Gesetzmäßigkeiten wie beim Erwachsenen, denn die entsprechenden Funktionen sind schon beim Neugeborenen und auch beim Frühgeborenen voll ausgebildet *(29).* Für die Resorption ist die Zusammensetzung der Nahrung von großer Bedeutung, aber es wird bei jeder Art von Säuglings-Nahrung auch schon vom Frühgeborenen genügend Calcium und Phosphor aufgenommen. Ihre Resorption ist nur von der zugeführten Menge abhängig. Der Calcium-Bedarf beträgt beim Reifgeborenen 50 mg/kg Körpergewicht, beim Frühgeborenen wegen des gesteigerten Wachstums 90 - 120 mg/kg *(54).* Der Phosphor-Bedarf liegt bei Reifgeborenen bei 60 - 70 mg/kg, bei Frühgeborenen bei 60 - 90 mg/kg *(30).* Bei der Säuglingsnahrung interessieren vor allem der Anteil an Vitamin D, Laktose *(44)* und der Anteil an Citronen-

säure in der Milch (Stoffe, die die Calcium-Resorption fördern). Übermäßiges Fettangebot, so wie das in den Schleimzusätzen vorkommende Phytin, wirken sich negativ aus, ebenso die Bildung schwer löslicher Salze. Die Bedeutung des Ca/P Quotienten in der Nahrung wird überschätzt *(29)*. Die P-Resorption wird ebenfalls durch Vitamin D gefördert.

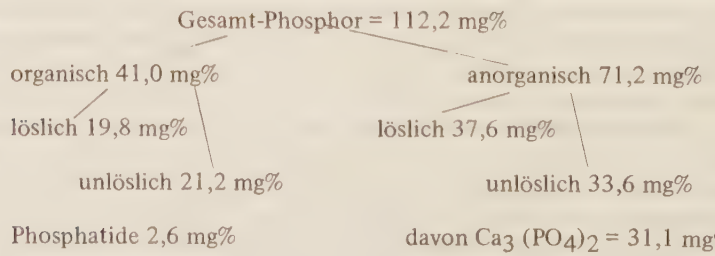
Die Angaben über den Kalkgehalt der reifen Frauenmilch sind in der Literatur sehr verschieden. Außerdem erfährt der Mineralgehalt im Verlauf der Laktationsperiode, schon während des Stillens, Veränderungen. In den ersten Tagen wird die Vormilch, das Kolostrum gebildet, die verglichen mit der reifen Frauenmilch sich vor allem durch den hohen Protein- und niedrigen Ca- und P-Gehalt auszeichnet. Das Kolostrum geht vom 4. - 6. Tag post partum in die transistorische Milch über; erst im Laufe der 2. bis 3. Woche wird dann die reife Frauenmilch sezerniert.

	Protein g%	Ca mg%	P mg%
Kolostrum	2,7	31	14
transistorische FM	1,6	34	17
reife Frauenmilch	1,2	33	15
Kuhmilch	3,3	125	95

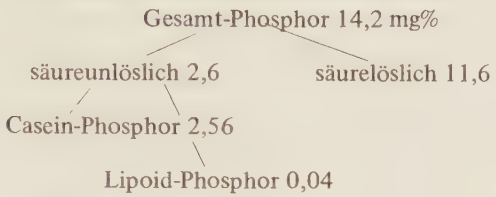
Das Gesamt-Calcium beträgt in der Kuhmilch 130 mg%, es setzt sich nach *LING (35)* zusammen aus:



Phosphor-Fraktionen der Kuhmilch (Tab. nach *LING)*:



Phosphor-Fraktionen der Frauenmilch (nach *LENSTRUP*)



Durch übergroße Calcium- oder auch Phosphor-Zufuhr kann man keine Zunahme ihres Spiegels im kindlichen Serum über die Norm hinaus erzielen, während bei Mangel in der Nahrung verminderte Werte resultieren. Wichtig ist, daß das Verhältnis Calcium/Phosphor in der FM 1 : 3 und in der KM 1 : 6 beträgt; Ca/P Quotient in der FM 2,4 in der KM 1,3. Diese Erniedrigung des Ca/P Quotienten bei Kuhmilchernährung bewirkt ihre tetanogene Eigenschaft.

Gesamteiweiß

Die Menge des Serum-Eiweißes ist im Verhältnis zur Gesamtmenge der Proteine im Körper nur gering und nimmt beim Erwachsenen 150 g oder 7 - 8% ein. Es ist ein Gemisch zahlreicher individueller Proteine. Neben seiner Bedeutung in der Konstanterhaltung des kolloid-osmotischen Druckes hat es z.B. die Fähigkeit zahlreiche Stoffe zu binden und macht damit das Blut zu einem Organ, mit dessen Hilfe gezielte Transporte zu den verschiedensten Geweben möglich sind. Auf die Ca-Ew-Bindung wurde oben schon eingegangen. Die Aufrechterhaltung des Plasmaeiweißgehaltes ist für den Organismus somit außerordentlich wichtig und auch bei Eiweiß-Verarmung zunächst noch gewährleistet. Nur bei dauerndem Ew-Mangel, der dann zu Wachstumstillstand führt, nehmen die Plasmaproteine ab. Die Größe ihres Defizits ist dann ein Maß für die Menge des gesamten Ew-Defizits im Körper *(49)*. Der Plasma-Ew-Bestand läßt also Rückschlüsse auf den Eiweißgehalt des Gesamtorganismus zu. So konnten auch, entsprechend der, in den einzelnen Perioden der intrauterinen Entwicklung verschiedenen Wachstumsintensität, Parallelen zur Bildung von Serumproteinen nachgewiesen werden *(23)*.

Im Ew-Stoffwechsel nimmt die Leber eine zentrale Stellung ein. Etwa 50% des gesamten Proteinumsatzes des Organismus sollen sich in ihr vollziehen. Sie ist auch hauptsächlich für die Gesamtmenge und qualitative Zusammensetzung der Serumproteine verantwortlich. Das ist schon beim Fet der Fall. Die fetale Leber synthetisiert bereits im 3. und 4. Schwangerschaftsmonat mit Ausnahme der γ-Globuline alle elektrophoretisch und immunologisch definierten Plasmaproteine, also außer dem Fibrinogen die Albumine und die α- und β-Globuline; die Placenta scheidet nach den neuesten Untersuchungen als Ort der Plasmaprotein-

bildung praktisch aus *(12)*. Die γ-Globuline können auf Grund einer selektiven Permeabilität der Placenta vom mütterlichen zum kindlichen Blut übertreten *(28)*, während dies für die anderen Fraktionen in geringem Maß nur in den ersten vier Fetalmonaten *(18)* und kurzfristig während der Geburt – wegen der dabei auftretenden höheren Placentadurchgängigkeit - möglich ist *(52)*.

Die Ew-Konzentration im fetalen Serum steigt mit der Dauer der Schwangerschaft kontinuierlich (mens IV 2,5 g%) bis zu subnormalen Werten (ϕ 5,8 g%) bei der Geburt an.

Die ermittelten Werte schwanken bei den einzelnen Untersuchern, so fanden z.B.

OPITZ	*(40)*	5,55 - 6,0 g%
BROCK	*(6)*	6,7 - 7,4 g%
EWERBECK, LEVENS	*(18)*	5,11 - 5,5 g% später 6,3 g%
GRELL	*(25)*	5,8 g%
MANESCHI	*(24)*	6,34 g%
WIESENER	*(32)*	6,0 g%
HITZIG	*(28)*	5,48 ± 0,32 g%
BAYER, H.	*(4)*	4,8 - 5,1 g%

Für die unterschiedlichen Ergebnisse sind wieder methodische Verschiedenheiten verantwortlich zu machen. (Zur Ermittlung der Serumproteine muß neben der Konzentration auch die zirkulierende Plasmamenge berücksichtigt werden.)

Das Neugeborene wird mit einem vollständigen Eiweißspektrum geboren, dieses stimmt aber nicht mit dem der Mutter überein; besonders kennzeichnend ist der hohe γ -Globulinspiegel, der bis zu 100% über der Norm liegen kann. Ein Unterschied im Serumspiegel zwischen männlichen und weiblichen Säuglingen besteht nicht *(45)*.

Die postnatale Entwicklung der Blutproteine läßt sich gut übersehen, wenn weniger die einzelnen gemessenen Werte der verschiedenen Autoren als vielmehr die gerichtete Änderung dieser Werte betrachtet wird. Nach der Geburt kommt es zu einem Abfall der Gesamtproteine im Serum mit einem Tiefpunkt in der 6. Woche, anschließend steigen sie wieder kontinuierlich an. Das Abfallen geht im wesentlichen zu Lasten des Verschwindens der γ-Globuline. Das Defizit kann bis zu 17% des Ausgangswertes betragen *(45)*. Im 6. Lebensmonat wird der Geburtswert wieder erreicht, bis zum Ende des 5. Lebensjahres hat sich die Erwachsenen-Norm eingestellt.

Die Ursache des postnatalen Eiweißabfalls im Serum ist geklärt. Während man vor einiger Zeit noch *(42)* der Placenta eine zu aktive Rolle bei der Bildung der Serumproteine zuschrieb und die ausgefallene Eiweißzufuhr nach der Geburt als Grund für den Abfall angab, wird er jetzt hauptsächlich in dem Abbau der passiv übertra-

gegen mütterlichen γ-Globuline, bei fehlender Eigensynthese, gesucht. Der Säugling ist erst etwa ab dem 2. Lebensmonat, mit dem Auftreten der Plasmazellen (der Bildungsstätte der γ-Globuline) in der Lage, diese Globuline aktiv zu bilden *(48)*. Der Abfall der Albumine ist nur gering, während α- und β-Globuline etwas ansteigen. Man bewertet daher eine funktionelle Leistungsschwäche der Neugeborenenleber – bedingt durch die Durchblutungsänderung nach der Abnabelung *(16)* und der damit eingeleiteten postnatalen Umbauprozesse – heute nicht mehr hoch *(43)*. Gegenüber dem Geburtsstress sollen die Serumproteine relativ stabil sein *(8)*. Über einen eventuellen Einfluß der Nahrungszufuhr wird später berichtet.

Bei dem zu früh geborenen Kind liegt der Eiweißspiegel entsprechend dem Fetalmonat niedriger, wobei die Werte eine deutliche Korrelation zum Geburtsgewicht zeigen (unter 1500 g - 4,2 g%; 2200 g - 5,0 g%). Die postnatalen Veränderungen beginnen damit im Vergleich zum ausgetragenen Kind auf einem tieferen Niveau, sie sind infolge Unreife seiner Eiweißbildungsstätten ausgeprägter und länger andauernd. Der Ew-Spiegel im Serum sinkt um durchschnittlich 0,35 g% in der 1. Lebenswoche ab *(53)*. Die meisten Prematuren haben im 6. Lebensmonat die Werte „reifer" Säuglinge gleichen Alters erreicht *(46)*. Interessant ist also, daß das Serum-Ew durch das extrauterine Leben eine schnellere Reifung erfährt *(14)*.

Der Eiweiß-Bedarf setzt sich zusammen aus dem Bedarf für den Wachstums- und den Erhaltungsstoffwechsel, der beim Neugeborenen höher liegt als im Erwachsenenalter, wobei sich die dazu benötigte Menge der Eiweißzufuhr nach der biologischen Wertigkeit des jeweiligen Eiweißes richtet. Diese beträgt bei Kuhmilch im Verhältnis zur Muttermilch 73 zu 88. Beim Neugeborenen beträgt der Eiweiß-Bedarf bei MM-Fütterung 1,9 g/kg Körpergewicht, bei KM-Fütterung dagegen 20% mehr, andere empfehlen noch höhere Zahlen (3,4 bis 4,4 g/kg) *(36)*.

Voraussetzung ist eine Ernährung mit genügend hohem Fett- und Kohlehydrat-Anteil, wie z.B. vom Typ der Frauenmilch. Das Brustkind erhält 1,8 bis 3,1 g Ew/kg, der künstlich ernährte Säugling bei einer gewöhnlichen zweidrittel Kuhmilch-Nahrung 3,8 - 4,4 g/kg. Der Eiweiß-Bedarf wird also bei jeder Milch gedeckt. Man soll bis zu 2,3 g Ew/100 ml bzw. 4,0 - 5,0 g/kg Gewicht gehen können *(46)*. Eine zu große Ew-Zufuhr belastet – auch bei termingerecht Geborenen – die funktionell noch unreife Niere *(32)*.

Auch bei Frühgeborenen sind die Ew-Verdauung und Resorption der Spaltprodukte keine limitierenden Reaktionen. Einige stellten lediglich eine Insuffizienz der tryptischen Verdauung in der 1. Lebenswoche fest. Homologes Plasma-Ew oder Ew-Albumine können ohne vorherige hydrolytische Spaltung resorbiert werden *(38)*. In der Literatur findet man differierende Angaben darüber, ob eine Nahrungsabhängigkeit des Serum-Ew besteht oder nicht, ob also Unterschiede bei Kolostral-, Frauenmilch- oder künstlicher Ernährung im Serumeiweißbild auftreten. Erwiesen scheint bis jetzt nur ein höherer Plasmaalbuminspiegel bei Gabe eines albuminhaltigen Präparates *(51)*.

II. FRAGESTELLUNG

Wir untersuchten den Calcium- und Phosphorspiegel im Serum bei Reif- und Frühgeborenen, die wir je nach Geburtsgewicht in drei bzw. vier Gewichtsklassen unterteilten. Wir verfolgten die schon seit ca. 30 Jahren in der Literatur beschriebenen postnatalen Schwankungen dieser Parameter erneut. Zu ihrer Klärung bestimmten wir jeweils den Gesamtproteingehalt im Serum. Auf den engen Zusammenhang zwischen Ca und Gesamt-Ew im Serum wurde schon hingewiesen. Um erneut zu überprüfen, ob die zugeführte Nahrung auf die Höhe des Serumspiegels einen Einfluß ausübt, gaben wir zwei verschiedene Nahrungen.

Unsere Frühgeburten wurden ausschließlich mit einer Zweimilch (ZM) aus Muttermilch und Honigmilch aufgezogen. Die ausgetragenen Neugeborenen wurden entweder voll gestillt oder erhielten bei nicht ausreichender Muttermilch eine Zwiemilchernährung wie die Frühgeborenen.

Zur ZM-Ernährung wurde in unserer Klinik Honigmilch verwendet, und zwar 16%ige Nektarmil-Honigmilch. Dies ist eine homogenisierte mit Milchsäure angesäuerte 2/3 Milch mit 2%igem Zusatz von weitgehend aufgeschlossenem Weizenvollkornschleim und 5%igem Honig.
100 ccm trinkfertige Nektar-Mil 2/3-Milch haben folgende Zusammensetzung *(37)*:

Fett	2,3%
Eiweiß	2,5%
Invertzucker	4,8%
Höhere Kohlehydrate	1,9%
Milchzucker	3,0%
Mineralstoffe	0,6%
Milchsäure	0,1%
(72 Kalorien)	

Zu beachten sind der hohe Protein- und Mineralstoffgehalt.

In den ersten Tagen bekamen die frühgeborenen Kinder Muttermilch und Tee, dann begannen wir mit der Zugabe von Nektarmil. Etwa in der 2. Woche bestand die Nahrung zu gleichen Teilen aus MM und Honigmilch. Mit zunehmendem Alter und Gewicht erhielt das Frühgeborene mehr Honigmilch, so daß die Kinder schon einige Zeit vor der Entlassung ganz auf künstliche Nahrung umgesetzt waren. Wir beobachteten sie in der Klinik ungefähr vier Wochen lang.

Aus Raumnot wurden voll ausgetragene Neugeborene in der Regel nur 6 Tage stationär beobachtet. Sie wurden mit der für sie heute noch als am besten angesehenen – eigener Muttermilch ernährt. Einige wurden mit Zwiemilch gefüttert. Zu erwähnen ist aber, daß mit der Zugabe von Honigmilch zu verschiedenen Zeiten begonnen wurde, nämlich erst dann, wenn die Muttermilch nicht mehr ausreichte.

III. METHODIK

Die Blutabnahme erfolgte bei den meisten Kindern morgens vor der 9-Uhr Mahlzeit. Mit einem Haemostilett wurde aus der Ferse des Neugeborenen Blut gewonnen und direkt in Polyaethylenröhrchen aufgefangen. Die blutchemischen Werte wurden bestimmt mit dem 1959 von *SANZ* entwickelten Ultramikro-Analysen-System, das von der Firma Beckmann/Spinco unter dem Namen „Ultramikro-Analytical-System" (UAS) 1960 in den Handel gebracht wurde. Mit dem UAS können Analysen schon in einer Menge von nur 0,005 - 0,04 ml Serum durchgeführt werden.

Calcium – modifizierte Methode nach *DIEHL* und *ELLINGBOE*. Zur Bestimmung werden 0,02 ml Serum mit 100 ml Kalilauge versetzt. Die stark alkalische Lösung wird mit Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) in Anwesenheit von Calcein (Indikator) titriert. Vorhandene Calciumionen bilden mit EDTA einen Chelatkomplex. Das Fehlen von Calciumionen wird durch einen Umschlag von gelb/grün nach rot/orange angezeigt.

Berechnung:

$$\frac{\text{Probe - Blindwert}}{\text{Standard - Blindwert}} \times \text{Ca-Gehalt des Standards} = \text{mg Calcium/100 ml} = \text{mg\% Ca}$$

Anorganisches Phosphat – modifiziert nach *FISKE (21)* und *SUBBAROW* – analysiert werden 0,02 ml Serum. Die Serumproteine werden mit Trichloressigsäure gefällt und das proteinfreie Filtrat wird mit Molybdänsäure behandelt. Die gebildete Phosphormolybdänsäure wird mit Aminonaphtolsulfonsäure reduziert und bildet einen blauen Molybdänkomplex. Die Intensität des blauen Farbstoffs ist proportional dem Gehalt an anorganischem Phosphor im vorliegenden Serum. Man liest die Extinktion der Probe und des Standards bei 650 nm gegen den auf Extinktion 0 eingestellten Leewert ab.

$$\frac{\text{Probe - Phosphor}}{\text{Standard}} \times \text{P-Gehalt des Standards} = \text{mg\% Phosphor}$$

Gesamteiweiß - modifizierte Methode nach *KINGSLEY* – Ein besonderes Biuret-Reagenz nach *GORNALL* gibt mit Serumeiweiß einen Farbstoff. Es wird mit einer Standard-Proteinlösung verglichen, die in gleicher Weise vorbehandelt wurde. Die Extinktion wird bei 540 nm abgelesen.

$$\frac{\text{Probe - Gesamt-Ew}}{\text{Standard}} \times \text{Ew-Gehalt des Standards} = \text{g\% Eiweiß}$$

Als Standard diente bei den Ca- und P-Bestimmungen „Lab-Trol" von der Firma Dade, Reagents Inc., Miamie, USA. Bei der Gesamteiweiß-Analyse „Protein Standard Solution" von Amour Pharmacentical Company, Kankakee, Illinois, USA. Als Kontrollserum benützten wir bei allen Bestimmungen „Versatol" von der Firma Gödecke & Co., Chemische Fabrik AG – Berlin.

Für jede Bestimmung werden drei Analysen durchgeführt und der Mittelwert berechnet.

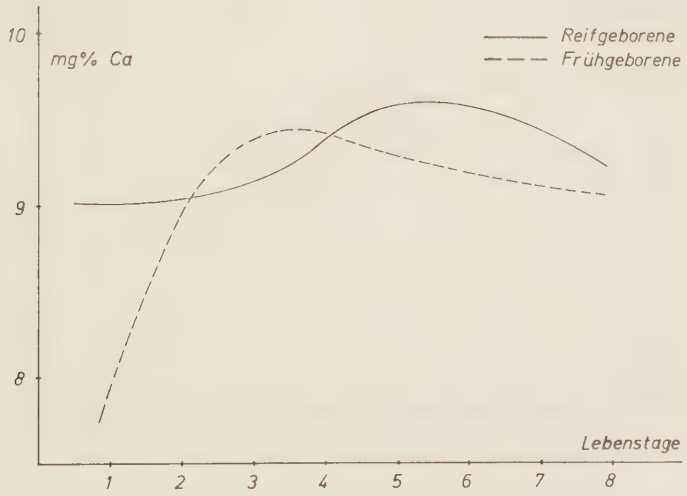
IV. ERGEBNISSE

Die Daten stammen von den Monaten August bis Januar 1965/66 und wurden aus Kapillarblut gewonnen. Wir untersuchten 137 Neugeborene und verfolgten ihre Serumwerte bis zur Klinikentlassung. Es waren 84 Früh- und 53 Reifgeborene, davon 36 mit spontanem Geburtsverlauf und 17 mit Geburtsbelastung.

Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der a. Calcium-, b. Phosphor- und c. Gesamteiweiß-Serumwerte von reif ausgetragenen und frühgeborenen Kindern.

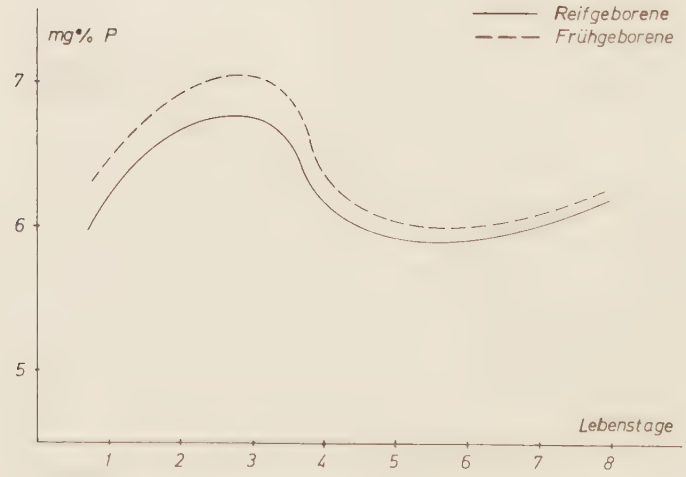
Tab. 1 *a. Calcium*

Reifegrad / Lebenstage	Frühgeborene (n)	Reifgeborene (n)
	(n) = Anzahl der Untersuchungen	
1./ 2.	7,97 ± 0,69 (20)	9,01 ± 0,18 (47)
3./ 4.	9,38 ± 1,08 (15)	9,13 ± 0,19 (63)
5./ 6.	9,29 ± 0,73 (21)	9,60 ± 0,21 (54)
7./ 8.	9,11 ± 0,57 (13)	9,44 ± 0,17 (29)
9./14.	9,59 ± 0,48 (39)	
15.-22.	9,41 ± 0,26 (32)	
ab 23.	9,53 ± 0,14 (64	



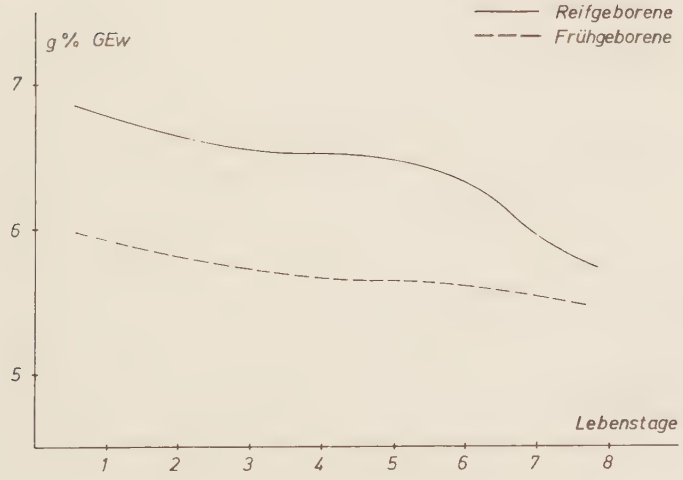
b. Phosphor

Reifegrad Lebenstage	Frühgeborene (n)	Reifgeborene (n)
1./ 2.	6,45 ± 0,46 (17)	6,21 ± 0,23 (48)
3./ 4.	7,03 ± 0,92 (14)	6,77 ± 0,17 (64)
5./ 6.	6,02 ± 0,32 (14)	5,92 ± 0,19 (56)
7./ 8.	6,06 ± 0,42 (16)	5,99 ± 0,23 (31)
9./14.	6,24 ± 0,47 (30)	
15.-22.	6,70 ± 0,59 (32)	
ab 23.	6,90 ± 0,28 (59)	



c. Eiweiß

Reifegrad / Lebenstage	Frühgeborene (n)	Reifgeborene (n)
1./ 2.	5,93 ± 0,24 (20)	6,78 ± 0,21 (49)
3./ 4.	5,71 ± 0,49 (16)	6,53 ± 0,14 (63)
5./ 6.	5,64 ± 0,23 (18)	6,46 ± 0,14 (56)
7./ 8.	5,53 ± 0,28 (17)	5,95 ± 0,13 (31)
9./14.	5,40 ± 0,30 (36)	
15.-22.	5,54 ± 0,34 (34)	
ab 23.	5,03 ± 0,14 (66)	



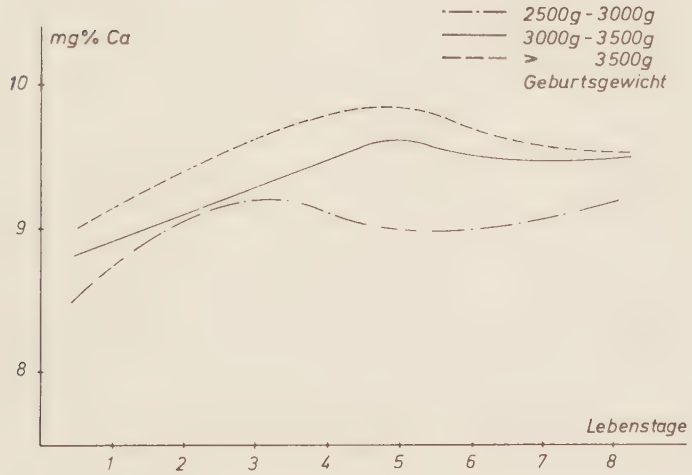
Es imponieren die tieferen Ausgangswerte der Prematuren, besonders beim Ca- und Ew-Spiegel. Er liegt post partum um 1,04 mg% = 11,5% bzw. um 0,85 g% = 12,6% unter dem der reifen Neugeborenen. Das Serumcalcium ist in der ganzen ersten Lebenswoche bei den Neugeborenen relativ stabil, bei den Frühgeborenen kommt es nach der ersten Nahrungsaufnahme zu einem steilen Anstieg. Die Phosphorwerte verlaufen bei beiden Gruppen parallel, es kommt in den ersten drei bis vier Lebenstagen zu einem Ansteigen bis zu 9%, danach sinken die Spiegel bis zum 6. Tag sogar etwas unter die Geburtswerte, bei Reifgeborenen um 4%, bei Frühgeborenen um 7%; anschließend erfolgt eine langsame aber kontinuierliche Zunahme. Auch im Verlauf des Gesamtproteinspiegels zeigt sich bis zum sechsten Lebenstag bei unseren Kindern kein Unterschied in beiden Gruppen, sie sinken langsam ab, bei den Neugeborenen bis zur Entlassung nach einer Woche um 0,83g% = 12,4%, bei den Frühgeborenen bis zur fünften Woche um 0,9 g% = 15,2%.

Diese postnatalen Schwankungen und ihre Aetiologie werden bei Unterteilung nach weiteren Gesichtspunkten noch etwas deutlicher.

In Tab. 2 und 3 erfolgt eine Einteilung nach dem Geburtsgewicht bei reifen und frühgeborenen Kindern.

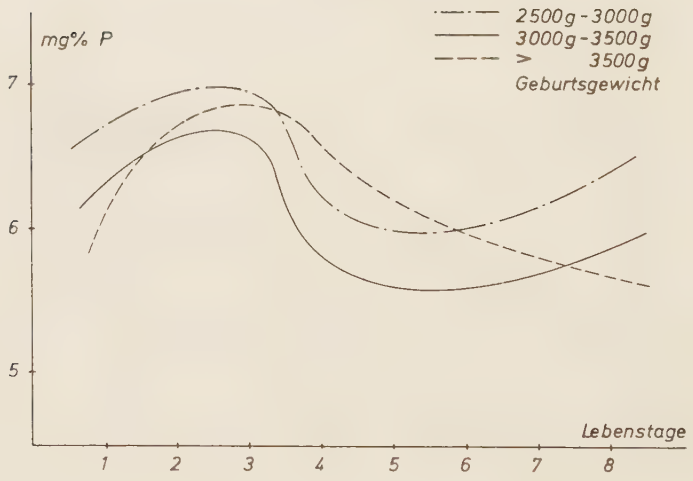
Tab. 2 *a. Calcium*

Lebenstage	Geburtsgewicht 2500 - 3000 g	3000 - 3500 g	über 3500 g
1./2.	8,73 ± 0,24 (10)	8,92 ± 0,24 (16)	9,14 ± 0,15 (16)
3./4.	9,21 ± 0,28 (16)	9,27 ± 0,23 (22)	9,59 ± 0,27 (21)
5./6.	8,98 ± 0,21 (14)	9,62 ± 0,23 (21)	9,84 ± 0,24 (20)
7./9.	9,10 ± 0,15 (15)	9,47 ± 0,55 (6)	9,52 ± 0,24 (9)



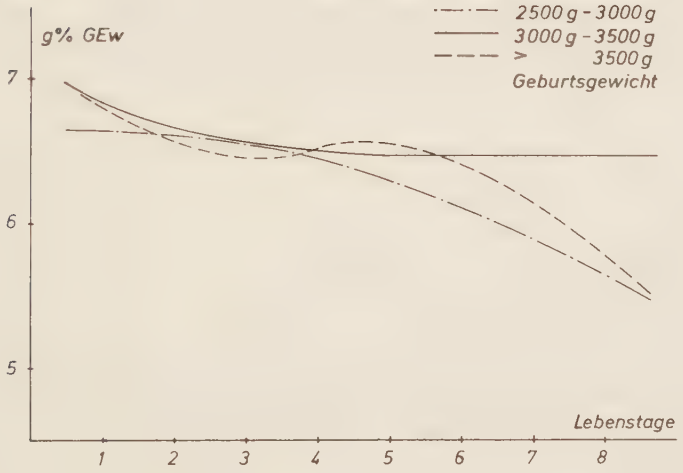
b. Phosphor

Lebenstage	Geburtsgewicht 2500 - 3000 g	3000 - 3500 g	über 3500 g
1./2.	6,70 ± 0,5 (10)	6,29 ± 0,21 (18)	6,09 ± 0,26 (20)
3./4.	6,94 ± 0,18 (16)	6,60 ± 0,23 (25)	6,87 ± 0,19 (23)
5./6.	5,98 ± 0,27 (14)	5,59 ± 0,18 (21)	6,19 ± 0,21 (21)
7./9.	6,25 ± 0,28 (16)	5,76 ± 0,18 (6)	5,72 ± 0,25 (9)



c. Eiweiß

Lebenstage	Geburtsgewicht 2500 - 3000 g	3000 - 3500 g	über 3500 g
1./2.	6,65 ± 0,25 (11)	6,84 ± 0,22 (19)	6,83 ± 0,07 (19)
3./4.	6,54 ± 0,26 (17)	6,57 ± 0,16 (24)	6,44 ± 0,16 (22)
5./6.	6,30 ± 0,25 (14)	6,46 ± 0,21 (21)	6,55 ± 0,14 (21)
7.-9.	5,77 ± 0,11 (15)	6,47 ± 0,21 (6)	5,95 ± 0,18 (9)

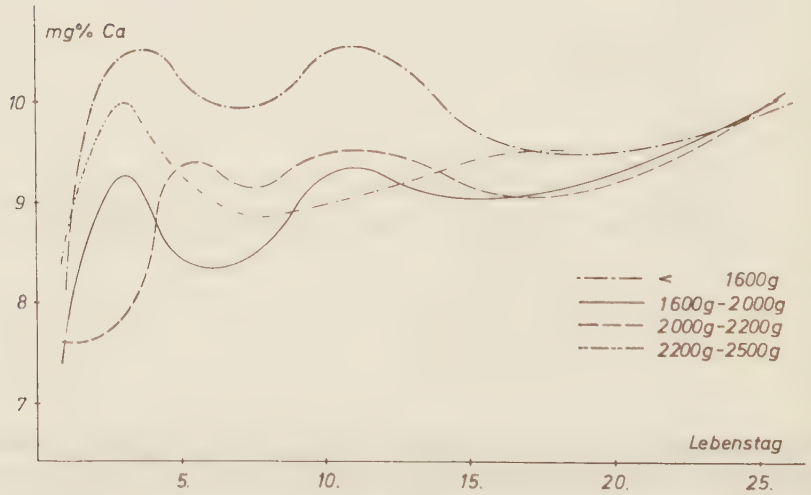


Bei den Neugeborenen zeigt sich eine Korrelation zum Geburtsgewicht höchstens beim Calcium und ein angedeutet antagonistisches Verhalten des Serumphosphors. Die Differenzen der Gewichtsgruppen liegen aber noch innerhalb der Fehlerbreite.

Die Frühgeborenen bieten (vor allem die Gruppen mit niederem Geburtsgewicht) größere Schwankungen im Ca- und P-Spiegel. Ab der dritten Lebenswoche ist keine deutliche Gewichtsbeziehung mehr zu erkennen, die Werte verlaufen annähernd parallel.

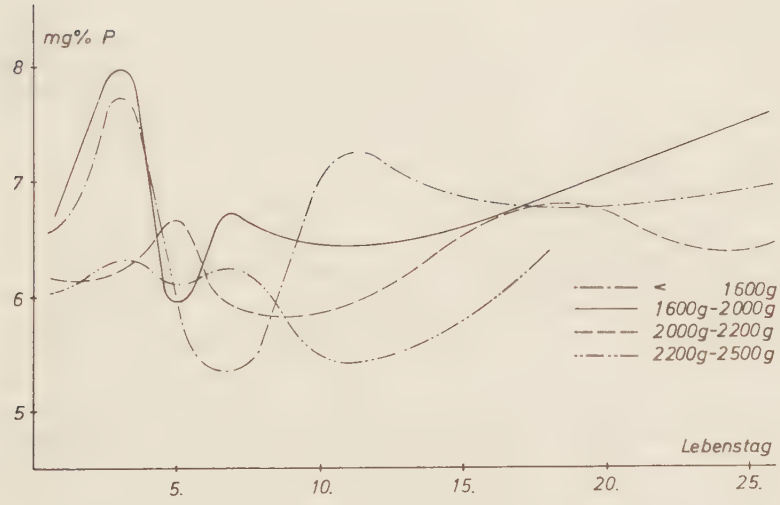
Tab. 3 *a. Calcium*

Lebenstage	Geburtsgewicht unter 1600 g	1600 - 2000 g	2000 - 2200 g	2200 - 2500 g
1./ 2.	8,20 ± 1,11 (2)	7,53 ± 0,88 (4)	7,60 ± 0,28 (8)	8,55 ± 0,48 (6)
3./ 4.	10,45 ± 1,27 (2)	9,27 ± 1,37 (3)	7,87 ± 0,30 (7)	9,93 ± 1,37 (3)
5./ 6.	9,98 ± 0,69 (4)	8,47 ± 0,81 (5)	9,35 ± 0,78 (7)	9,36 ± 0,63 (5)
7./ 8.		8,41 ± 0,79 (3)	9,15 ± 0,56 (5)	8,89 ± 0,92 (5)
9./14.	10,53 ± 0,32 (7)	9,31 ± 0,86 (9)	9,51 ± 0,29 (14)	9,03 ± 0,45 (9)
15.-22.	9,47 ± 0,59 (6)	9,09 ± 0,20 (8)	9,60 ± 0,25 (15)	9,50 ± 0,015 (3)
ab 23.	9,82 ± 0,11 (32)	9,90 ± 0,19 (19)	9,90 ± 0,24 (12)	8,50 (1)



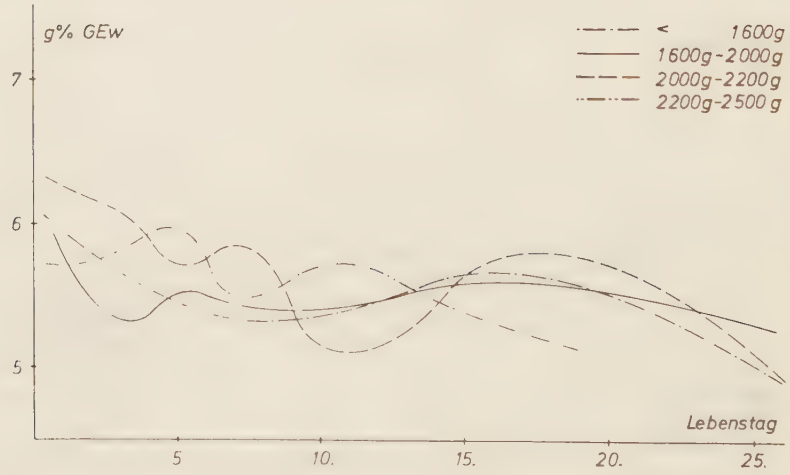
b. Phosphor

Lebenstage	Geburtsgewicht unter 1600 g	1600 - 2000 g	2000 - 2200 g	2200 - 2500 g
1./ 2.	6,66 ± 0,142 (2)	6,94 ± 0,82 (3)	6,13 ± 0,49 (8)	6,06 ± 0,41 (4)
3./ 4.	7,70 ± 1,2 (2)	9,94 ± 0,76 (3)	6,19 ± 0,78 (7)	6,30 ± 1,35 (2)
5./ 6.	5,36 ± 0,6 (2)	5,97 ± 0,39 (4)	6,65 ± 0,67 (5)	6,11 ± 0,21 (4)
7./ 8.		6,70 ± 0,01 (2)	5,95 ± 0,43 (7)	6,23 ± 0,63 (6)
9.-14.	7,24 ± 0,27 (3)	6,39 ± 0,82 (7)	5,89 ± 0,33 (11)	5,44 ± 0,47 (9)
15.-22.	6,76 ± 0,93 (6)	6,86 ± 0,19 (6)	6,79 ± 0,38 (17)	6,41 ± 0,87 (3)
ab 23.	6,91 ± 0,28 (30)	7,53 ± 0,39 (18)	6,36 ± 0,44 (10)	8,0 (1)



c. Eiweiß

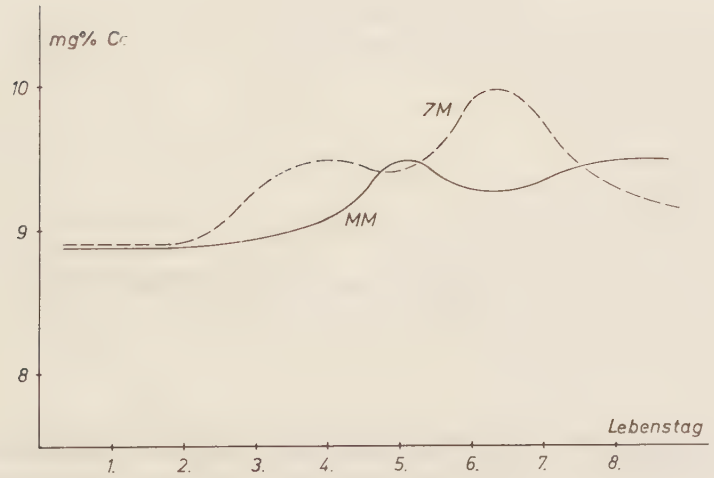
Lebenstage	Geburtsgewicht unter 1600 g	1600 - 2000 g	2000 - 2200 g	2200 - 2500 g
1./ 2.	5,95 ± 0,12 (2)	5,82 ± 0,32 (4)	6,26 ± 0,28 (8)	5,71 ± 0,23 (6)
3./ 4.	5,66 ± 1,06 (2)	5,32 ± 0,16 (3)	6,07 ± 0,21 (8)	5,80 ± 0,52 (3)
5./ 6.	5,36 ± 0,54 (3)	5,53 ± 0,21 (5)	5,70 ± 0,39 (7)	5,96 ± 0,32 (5)
7./ 8.		5,44 ± 0,01 (3)	5,85 ± 0,26 (7)	5,48 ± 0,32 (5)
9.-14.	5,39 ± 0,24 (6)	5,38 ± 0,37 (8)	5,12 ± 0,34 (13)	5,72 ± 0,25 (9)
15.-22.	5,63 ± 0,4 (7)	5,59 ± 0,36 (8)	5,79 ± 0,30 (16)	5,16 ± 0,29 (3)
ab 23.	5,02 ± 0,10 (34)	5,29 ± 0,18 (20)	5,10 ± 0,30 (11)	4,7 (1)



Tab. 4 verfolgt unsere untersuchten Größen bei Muttermilch bzw. 2/3 Nektarmil-Fütterung.

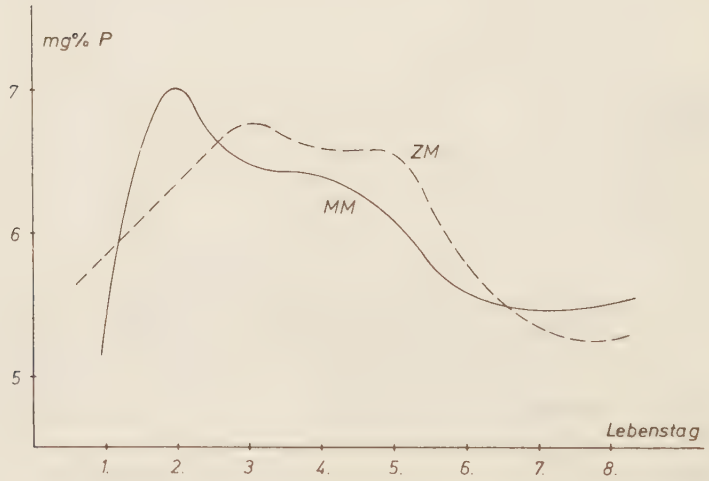
Tab. 4 *a. Calcium*

Lebenstage	Ernährung Muttermilch	Zwiemilch
1.	8,87 ± 0,25 (10)	8,90 ± 0,37 (5)
2.	8,87 ± 0,18 (12)	8,91 ± 0,20 (20)
3.	8,94 ± 0,27 (18)	9,27 ± 0,29 (16)
4.	9,06 ± 0,31 (11)	9,52 ± 0,29 (17)
5.	9,49 ± 0,31 (7)	9,42 ± 0,30 (12)
6.	9,27 ± 0,21 (18)	9,96 ± 0,27 (18)
7.-9.	9,49 ± 0,15 (9)	9,27 ± 0,24 (21)



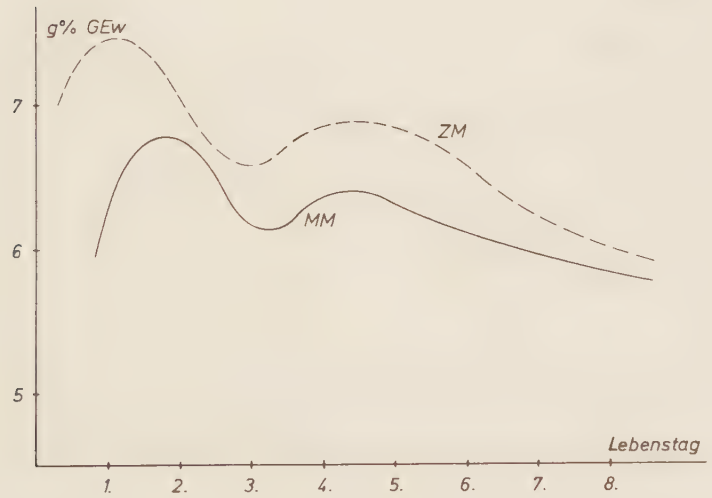
b. Phosphor

Lebenstage	Ernährung	
	Muttermilch	Zwiemilch
1.	5,40 ± 0,20 (8)	5,85 ± 0,53 (7)
2.	6,99 ± 0,27 (14)	6,34 ± 0,23 (18)
3.	6,46 ± 0,25 (17)	6,76 ± 0,21 (17)
4.	6,42 ± 0,25 (11)	6,57 ± 0,19 (18)
5.	6,11 ± 0,28 (8)	6,55 ± 0,30 (12)
6.	5,53 ± 0,19 (18)	5,80 ± 0,21 (18)
7.-9.	5,50 ± 0,20 (10)	5,24 ± 0,21 (21)



c. Eiweiß

Lebenstage	Ernährung: Muttermilch	Ernährung: Zwiemilch
1.	6,29 ± 0,34 (8)	7,44 ± 0,34 (6)
2.	6,77 ± 0,25 (15)	6,96 ± 0,11 (21)
3.	6,13 ± 0,09 (16)	6,58 ± 0,22 (16)
4.	6,41 ± 0,10 (11)	6,86 ± 0,16 (19)
5.	6,29 ± 0,21 (8)	6,87 ± 0,31 (11)
6.	6,16 ± 0,19 (18)	6,56 ± 0,16 (19)
7.-9.	5,83 ± 0,09 (10)	6,01 ± 0,13 (21)

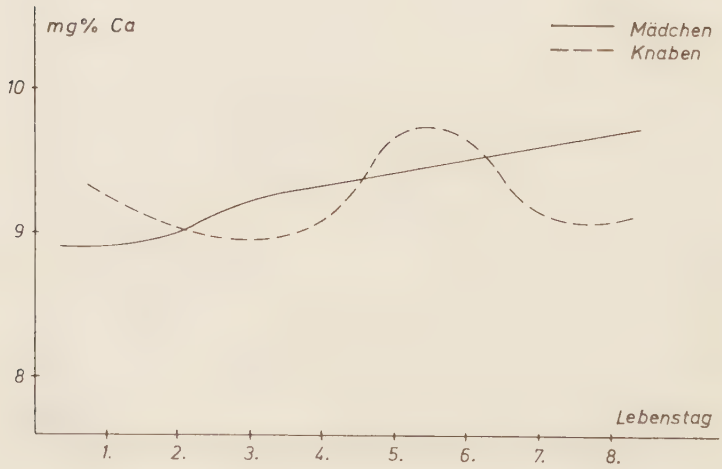


Bei allen drei Stoffen liegen die Serumspiegel bei Zwiemilch- höher als bei reiner Muttermilch-Ernährung, auch sind die Schwankungsbreiten bei 2/3 Milch geringer.

Tab. 5 zeigt eine Aufteilung nach Geschlecht.

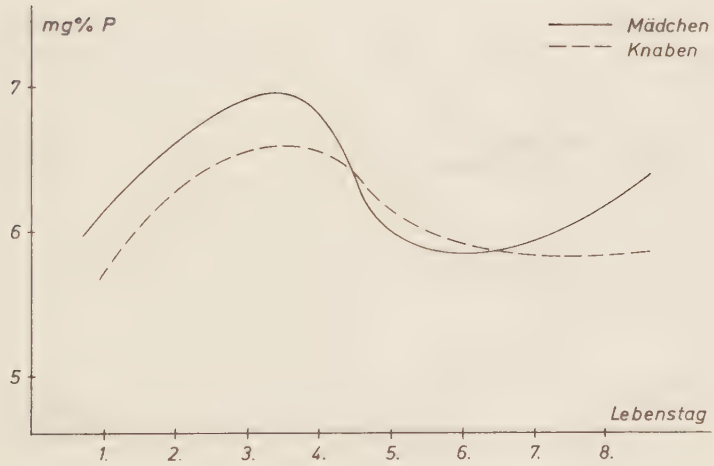
Tab. 5 *a. Calcium*

Lebenstage	Geschlecht Knaben	Mädchen
1./2.	9,10 ± 0,19 (23)	8,92 ± 0,18 (24)
3./4.	9,98 ± 0,17 (30)	9,28 ± 0,21 (33)
5./6.	9,73 ± 0,27 (21)	9,47 ± 0,16 (33)
7.-9.	9,07 ± 0,16 (16)	9,68 ± 0,18 (13)



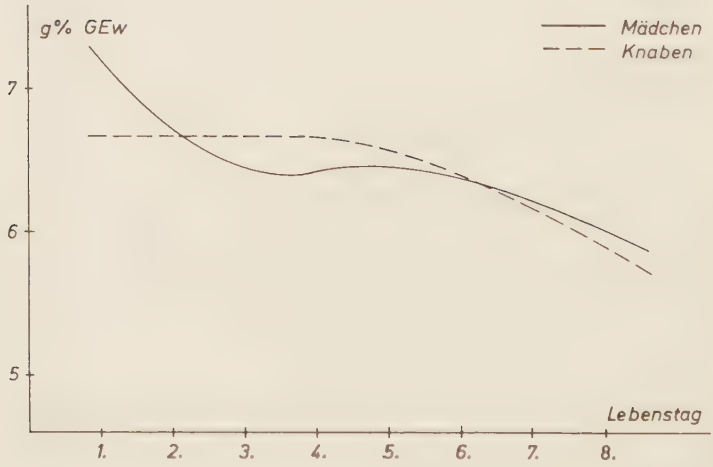
b. Phosphor

Lebenstage	Geschlecht Knaben	Mädchen
1./2.	6,04 ± 0,21 (21)	6,39 ± 0,26 (27)
3./4.	6,61 ± 0,19 (31)	6,94 ± 0,15 (33)
5./6.	5,99 ± 0,24 (22)	5,86 ± 0,14 (34)
7.-9.	5,83 ± 0,24 (17)	6,16 ± 0,22 (14)



c. Eiweiß

Lebenstage	Geschlecht Knaben	Mädchen
1./2.	6,66 ± 0,23 (22)	6,91 ± 0,19 (27)
3./4.	6,66 ± 0,14 (30)	6,39 ± 0,14 (33)
5./6.	6,50 ± 0,13 (22)	6,42 ± 0,16 (34)
7.-9.	5,91 ± 0,14 (17)	5,99 ± 0,13 (14)

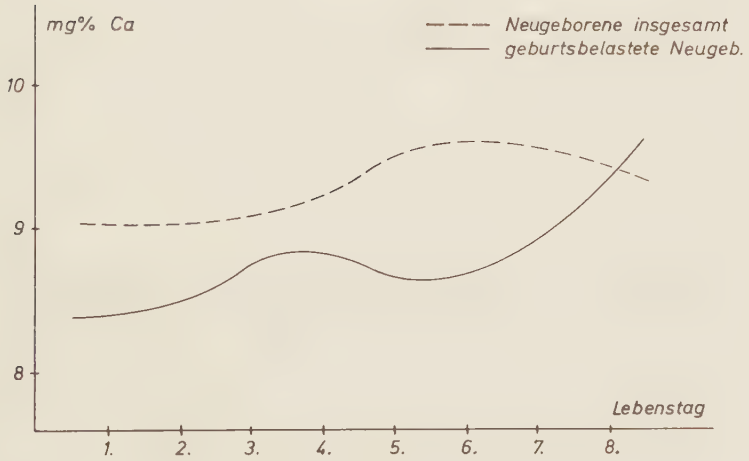


In der ersten Lebenswoche zeigt sich bei unseren Untersuchungen keine Geschlechtsabhängigkeit. Es bestehen gering höhere Geburtswerte bei weiblichen Neugeborenen. Der postnatale Verlauf zeigt bei Knaben und Mädchen keine Unterschiede.

Tab. 6 bringt eine Gegenüberstellung von Kindern mit normalem spontanem Geburtsverlauf und solchen mit Geburtsbelastung (Sectio, Manualhilfe, Forceps, Vakuumextraktion).

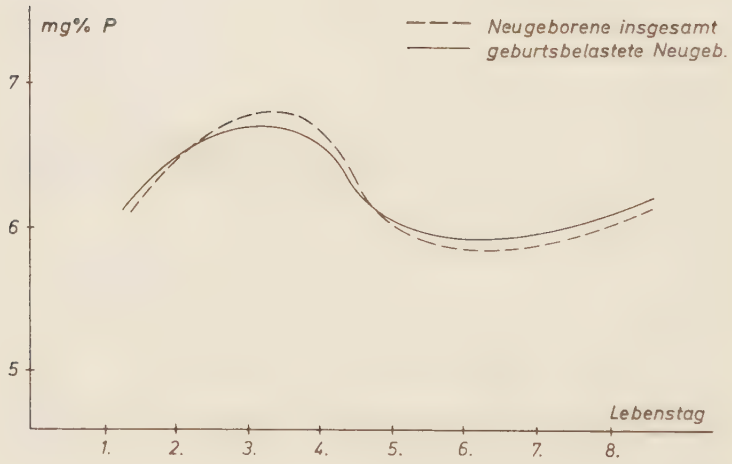
Tab. 6 *a. Calcium*

Lebenstage	Geburt: Spontangeborene	Geburt: Geburtsbelastete
1./2.	9,01 (47)	8,42 ± 0,62 (15)
3./4.	9,13 (63)	8,84 ± 0,19 (23)
5./6.	9,60 (54)	8,61 ± 0,56 (18)
7.-9.	9,44 (29)	9,37 ± 0,14 (20)



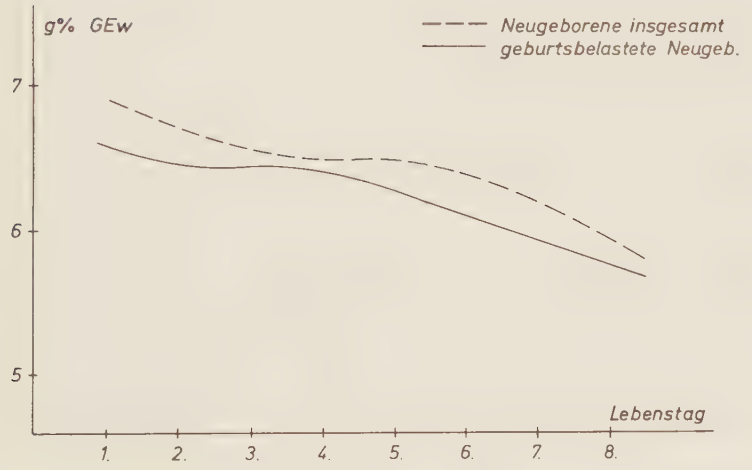
b. Phosphor

Lebenstage	Geburt: Spontangeborene	Geburt: Geburtsbelastete
1./2.	6,21 (48)	6,28 ± 0,25 (15)
3./4.	6,77 (64)	6,70 ± 0,26 (23)
5./6.	5,92 (56)	5,92 ± 0,27 (17)
7.-9.	5,99 (31)	6,05 ± 0,24 (20)



c. Eiweiß

Lebenstage	Geburt	
	Spontangeborene	Geburtsbelastete
1./2.	6,78 (50)	6,49 ± 0,24 (17)
3./4.	6,53 (63)	6,45 ± 0,15 (24)
5./6.	6,46 (56)	6,14 ± 0,14 (17)
7.-9.	5,95 (31)	5,76 ± 0,10 (22)



Die Calciumspiegel liegen bei den Kindern mit regelwidriger Geburt die ganze erste Woche um durchschnittlich 0,5 mg% unter dem der Spontangeburten. Die Eiweißwerte zeigen das gleiche Verhalten, die Differenz liegt bei 0,25 g%. Die Phosphorwerte verhalten sich bei beiden Gruppen genau gleich und zeigen keine Beeinflussung durch die Geburt.

Da in der Literatur auf eine mögliche Abhängigkeit des Calcium-Serumspiegels von der Anzahl der Kinder hingewiesen wird, untersuchten wir unsere Kinder auch unter diesem Gesichtspunkt. Wir fanden keine beweisenden Unterschiede. Die Befunde der Kinder einer Mehrpara (ab III-para) lagen um durchschnittlich 3% unter denen der Erstgeborenen.

Tab. 7

Serumspiegel p.p.	Kinderzahl I-para	ab III-para
Calcium	9,07 ± 0,18 (23)	8,80 ± 0,24 (16)
Phosphor	6,12 ± 0,25 (22)	6,43 ± 0,40 (15)
Eiweiß	6,59 ± 0,18 (23)	6,91 ± 0,19 (14)

V. DISKUSSION

Schon einleitend wurde erwähnt, daß die Phosphor- und Calciumwerte im Serum Neugeborener wiederholt bestimmt wurden. Eingehend beschäftigte sich *TODD* mit diesen Untersuchungen. Wir konnten einige seiner Resultate untersützen – keine Abhängigkeit der Werte vom Geschlecht (siehe Tab. 5), aber eine gewisse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Höhe des Calciumspiegels im Serum (siehe Tab. 2). Bei ausgetragenen Kindern einer Mehrpara lag der Calciumspiegel etwas tiefer als bei denen einer Erstpara, einen einleuchtenden Grund dafür fanden wir nicht.

Auch bei uns, wie bei allen Autoren, hatten die Frühgeborenen einen niedrigeren Calcium-Serum-Spiegel als die Neugeborenen, dabei bestand eine deutliche Geburtsgewichtsabhängigkeit. Auf den engen Zusammenhang zwischen Ca und Ew im Blut wurde schon hingewiesen, so daß der niedrige Ca-Spiegel auch auf den bei den Frühgeborenen noch relativ tiefen Ew-Spiegel bezogen werden kann. Es ist nicht anzunehmen, daß er auf den noch geringen Kalkbestand der Knochen zurückgeführt werden muß, da Calcium erst in den allerletzten Fetalmonaten retiniert wird. Als beweisend hierfür fanden auch die meisten Autoren einen normalen Ca^{++}-Spiegel im Serum der Prematuren.

Bemerkenswert ist, daß der Phosphorspiegel im Serum Frühgeborener höher liegt als bei Reifgeborenen. Es ist erwiesen, daß immer zur Zeit eines starken Wachstumsschubs auch ein hoher P-Spiegel im Serum resultiert, so besteht wohl ein Zusammenhang zwischen P-Serum-Spiegel und P-Körpergehalt. Auch spielt die P-Retention bei Feten in den letzten Monaten fast keine Rolle mehr. In der Literatur schwanken die Phosphorangaben sehr stark, wir fanden keine Hinweise über Einfluß von Geschlecht, Geburtsgewicht oder anderen Faktoren.

Der Abfall des Ca-Spiegels post partum ist zu erklären durch die lange Nahrungskarenz und die mineralarme Muttermilch – eigentlich sollte die Ernährung keinen Einfluß auf den Serumspiegel nehmen, höchstens vorübergehende Schwankungen während der Nahrungsaufnahme oder der ersten physiologischen Hypoparathyreoidismusphase bewirken. Auf den engen Zusammenhang von Calcium und Phosphor wurde hingewiesen (HOWLAND-Formel), und damit erklärt sich das weitgehend antagonistische Verhalten der Serumspiegel von Calcium und Phosphor. Nicht zu vernachlässigen ist auch die noch unreife Niere, die noch nicht soviel Phosphor eliminiert. Die dadurch bedingten Schwankungen verlieren sich bei den meisten

Kindern etwa um den vierten Lebenstag, der weitere Verlauf gleicht dem Erwachsener.

Die mineralhaltige, besonders aber phosphorreiche modifizierte Kuhmilch (Zwiemilch) hat also in den ersten Lebenstagen einen geringen Einfluß auf das Verhalten der hier untersuchten Größen, besonders auf den Phosphorspiegel im Serum (siehe Tab. 4). Bei den Frühgeborenen überschneiden sich zu viele Faktoren um den positiven Ernährungsfaktor unserer Zwiemilch eindeutig hervorzuheben. Bei den Phosphorergebnissen glaubt man Aufschluß zu bekommen, da ihr postnataler Verlauf dem der mit Zwiemilch gefütterten Reifgeborenen sehr ähnlich ist. Der Calciumspiegel verläuft nicht so eindeutig. Wir vertreten aber doch die Ansicht, daß der starke Anstieg des Serumspiegels nach der ersten Nahrungszufuhr durch die reichliche Calciumzufuhr mit der Zwiemilch bedingt wird. Der darauf folgende langsame Abfall wird durch die noch sehr unreife Parathyreoidea der Prematuren erklärt.

Auch der Eiweißspiegel lag bei Frühgeborenen entsprechend dem Fetalmonat ihrer vorzeitigen Geburt wie überall in der Literatur tiefer als bei reifen Neugeborenen (Tab. 3c). Bei Früh- und Neugeborenen sinkt der Serumspiegel ganz langsam aber kontinuierlich ab. Neben einer entweder überhaupt nicht vorhandenen, zumindest aber nur unbedeutenden Unreife der Leber, ist dieser Abfall Folge des Abbaues der passiv übertragenen Gammaglobuline und ihrer noch fehlenden Eigensynthese. Die Literatur weicht in diesem Punkt sehr auseinander. Auch die neueste hierüber erschienene Arbeit vom September 1966 *(5)* nimmt noch nicht endgültig Stellung und spricht von einer Be- bzw. Nichtbeeinflussung der Leber. Wir finden bei unseren Untersuchungen jedenfalls eine deutliche Nahrungsabhängigkeit und einen höheren Eiweißspiegel bei Zwiemilchfütterung. So führt eine proteinhaltigere Ernährung sicher zu einer Überbrückung der physiologischen Eiweißverarmung der ersten Lebenswochen vor allem bei den Frühgeborenen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Schon einleitend wurde auf die sehr unterschiedlichen Angaben der Literatur über die Calcium-, Phosphor- und Eiweiß-Spiegel im Serum Neugeborener hingewiesen. Wir bestimmten diese Werte erneut im Kapillarblut, unterteilten in verschiedene Gruppen – nach Gewicht, Ernährung und einigen anderen uns interessierenden Kriterien – und verfolgten den postnatalen Verlauf dieser Größen, sowie ihre mögliche Beeinflussung durch eine gegenüber der Muttermilch proteinreichere und mineralhaltigere Zwiemilchernährung.

Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Der Ca- und Ew-Spiegel lag bei unseren Frühgeborenen eindeutig unter dem der voll Ausgetragenen. Der Phosphorspiegel war minimal höher. Besonders beim Calcium konnte eine enge Korrelation zwischen Serumspiegel und Geburtsgewicht festgestellt werden.

2. Bei den reifgeborenen Kindern fand sich eine Gewichtsabhängigkeit nur für Calcium, die Phosphor- und Eiweißspiegel verhielten sich indifferent.

3. Eine Beeinflussung der charakteristischen postnatalen Schwankungen durch unsere Zwiemilchernährung zeigte sich nur in den ersten Lebenstagen, solange die dafür verantwortlichen Regulationsmechanismen noch nicht voll funktionstüchtig sind. Die Befunde aller drei Größen zeigten bei Muttermilchfütterung einen tieferen Serumspiegel als bei Zwiemilchernährung.

4. Wir fanden keine Abhängigkeit vom Geschlecht. Auch eine Geburtsbelastung führte bei uns nicht zu eindeutig anderen Ergebnissen als bei Spontangeburten. Die Ca-Werte von Kindern einer Mehrpara lagen mit 3% nur knapp unter denen der Erstgeborenen.

Zum Schluß sei wegen der Rachitis-Prophylaxe noch erwähnt, daß Muttermilch bei Reifgeborenen für den Mineralhaushalt gerade noch ausreicht, bei Prematuren aber ungenügend ist *(29)*.

Der Eiweiß-Bedarf wird auch bei Frühgeborenen gedeckt, denn je jünger ein Organismus ist, um so mehr Ew kann er retinieren.

Natürlich erlauben Serumanalysen keine absoluten Rückschlüsse auf den Gesamtstoffwechsel. Daher ist es von Wichtigkeit, daß durch den Zusatz von Nektarmil zur Muttermilch die Eiweiß- und Mineralzufuhr so erhöht wird, daß der gesteiger-

te Bedarf des Frühgeborenen gedeckt ist. Wenn man besonders kleine und schwache Kinder künstlich ernähren muß, dann wenigstens eiweiß- und mineralreich, denn sie müssen bei jeder Ernährungsform mit der errechneten Nahrungsmenge auskommen und haben nicht wie das Brustkind die Möglichkeit, ihren Bedarf selbst zu regulieren.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. *ANDERSCH, M.* and *OBERST, F.W.:* Filterable serum calcium in late pregnant and parturient women, and in the newborn. J.Clin.Invest. **15**, 131-133 (1935)

2. *BAKWIN, H.:* Tetany in newborn infants. Relation to physiologic hypoparathyroidismus. J. of Pediatrics **14**, 1-10 (1939)

3. *BANGHAM, D.R., HOBBS, K.R.* and *TERRY, R.J.:* Selektive placental transfer of serum proteins in the rhesus. Lancet 2, 351-354 (1958)

4. *BAYER, H.:* Vergleichende Untersuchungen der Serumproteine bei Müttern und Neugeborenen. Zbl.Gyn. 84/2, 1195-1211 (1962)

5. *BLENNEMANN, H.* und *ZEISEL, H.:* Das Verhalten von Frühgeborenen unter verschiedenen Nahrungsregimen. Med.u.Ernährung **9**, 232-237 (1966)

6. *BROCK, J.:* Biochemie der Körpersäfte. In: *BROCK, J.:* Biologische Daten für den Kinderarzt. Springer 1954

7. *BRUCK, E.* and *WEINTRAUB, D.:* Serum calcium and phosphorus in premature and full-term infants. Am.Journ.Dis.Child. **99** (1955)

8. *CIPOLLONI, C., BOTTONE, E.* e *PACI, A.:* Rilievi sperimentali e considerazioni sui rapporti tra stimolo d'allarme e proteinemia nel bambino. Minerva pediat. 7, 356-363 (1955)

9. *CRAIG, W.S.:* Clinical Signs of Neonatal Tetany: With especial Reference to their occurence in Newborn babies of diabetic Mothers. Pediatrics 22, 279-308 (1958)

10. *CRAWFORD, D., MAURICE, M., OSBORNE, J., NATHAN, B.* and *MORRILL, M.F.:* The parathyroid glands and phosphorus homeostasis. J.Clin.Invest. 29, 1448 - 1461 (1950)

11. *Mc CRORY, W., FORMAN, W., Mc NAMARA, H.* and *BARNETT, H.:* Renal excretion of Phosphate in Newborn infants. Am.Journ.Dis.Child 80, 512-513 (1950)

12. *DANCIS, J., BRAVEMANN, N.* and *LIND, J.:* Plasma Protein Synthesis in the human Fetus and Placenta. J.Clin.Invest. 36/1, 398-404 (1957)

13. *DANOWSKI, T.S.:* Zitiert nach *FANCONI, G.* und *RÄIHÄ, C.E.:* Calcium- und Phosphor-Stoffwechsel und Parathyreoidea. In: *FANCONI-WALLGREN:* Lehrbuch der Pädiatrie Schwabe 1963 7. Auflage 154-183

14. *DIETEL, V.* und *LOHMANN, D.:* Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen. Ztschr.Kinderhk. 84, 560-564 (1960)

15. *DODD, K.* and *RAPOPORT, S.:* Hypocalcemia in the neonatal Period. Am.Journ.Dis.Child. 78, 537-560 (1949)

16. *EMERY, J.L.:* Involution of the left liver in the newborn and its relationship to physiological icterus. Arch of Dis.Childh. 28, 463-465 (1953)

17. *EWERBECK, H.:* Der Säugling – Die Physiologie des Neugeborenen und Säuglings. Springer 1962

18. *EWERBECK, H.* und *LEVENS, H.E.:* Die Bildung der Serumeiweißkörper im kindlichen Organismus bis zur Geburt und ihre Beziehung zum mütterlichen Serumeiweißspektrum während der Schwangerschaft. Mschr.Kinderheilk. 98, 463-440

19. *EWERBECK, H.* und *LEVENS, H.E.:* Über die Bildung der Serumeiweißkörper in der Placenta sowie ihren Beitrag am Stoffwechsel des Feten. Mschr.Kinderhk. 99, 297 (1951)

20. *FANCONI, G.:* Zur Physiologie des Calcium- und Phosphorstoffwechsels. Helv.Paed.Acta 16, 293-319 (1961)

21. *FISKE, C.H.* and *SUBBAROW, Y.*: The colorimetric determination of phosphorus. J.biolog.Chemistry **66**, 375-400 (1925)

22. *GITTLEMAN, I.F.* and *PINCUS, J.B., SCHMERZLER, E., SAITO, M.*: Hypocalcemia occurring in the first day of life in mature and premature infants. Pediatrics **18**, 721-729 (1956)

23. *GLEISS, J.* und *RÖTTGER, H.*: Über das Verhalten der Serumproteine von Mutter und Kind in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Arch.Gynäk. **181**, 109-118 (1951)

24. *GRASSI, G.* e *MANESCHI, M.*: Variationi del tasso proteico dei neonati nei primigniori di vita. Minerv.Ginecol. **4**, 44-45 (1952)

25. *GRELL, A.*: Ergebnisse elektrophoretischer Serumproteinbestimmungen bei Feten und Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen. Zbl.Gynäk. **72/2**, 1827-1830 (1950)

26. *GYÖRGY, P.*: Über den Gehalt des Blutserums an Kalk und anorganischem Phosphat im Säuglingsalter. Jb.Kinderhk. **99**, 1-12 (1922)

27. *HERLITZ, G.*: Untersuchungen über das ionisierte Serumkalzium bei Kindern. Acta paed. **30**, 153-175 (1942/43)

28. *HITZIG, W.H.*: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. Helv.paed.acta **16**, 46-81 (1961)

29. *HÖVELS, O., THILENIUS, G.* und *KRAFCZYK, S.*: Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. Zschr.Kinderhk. **83**, 508-518 (1960)
85, 217-226 (1961)
87, 472-489 (1963)

30. *HOEVELS, O.*: Calcium-, Phosphor- und Vitamin-D-Bedarf Frühgeborener. In: Symposion in Bad Schachen bei Lindau 2./3. Mai 1964) (Herausgeg. von *WILLI, H.* Zürich) Karger 1965 130-138

31. *HOLTZ, F.* und *FLASCHENTRÄGER, B.:* Mineralstoffe. In: *LEHNARTS, E.* und *FLASCHENTRÄGER, B.:* Physiologische Chemie Bd. I/241, Springer 1951

32. *KARTE, H.* und *WIESENER, H.:* Eiweißstoffwechsel. In: *WIESENER, H.:* Entwicklungsphysiologie des Kindes. Springer 1964 164-187

33. *KLINKE, K.:* Der Mineralstoffwechsel. In: *BROCK, J.:* Biologische Daten für den Kinderarzt. Bd. 2, 2. Aufl. Springer 1954 270-316

34. *KLINKE, K.:* Physiologie und Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels. In: *OPITZ, H.:* Pädiatrie. Springer 1957 276-292

35. *LEHNARTZ, E.* und *FLASCHENTRÄGER, B.:* Physiologische Chemie. Einteilung der Calcium- und Phosphorfraktionen der Milch. Bd. II/2b, 389-390, Springer 1957

36. *LUDWIG, L.* und *BROCK, J.:* Der Stoffwechsel des Eiweißes und sonstiger Stickstoffverbindungen. In: *BROCK, J.:* Biolog. Daten für den Kinderarzt. Bd. II, 1-66, Springer 1954

37. *MILUPA-PAULY:* Honig-Milch. Klinische Erfahrungen. 9. Aufl. Friedrichsdorf/Taunus

38. *NASSET, E.S.:* Role of the Digestive Tract in the utilization of protein and amino acids. J.Am.Med.Ass. **164**, 172-177 (1957)

39. *OMANS, W., CORNELY, D.A., BARNESS, L.A.* und *GYÖRGY, P.:* Calcium and Phosphate Values in Premature Fed Differing Formulas. Am.Journ.Dis.Child. **102**, 628-629 (1961)

40 *OPITZ, H.* und *PLÜCKTHUN, H.:* Die Plasmaeiweißkörper. In: *BROCK, J.:* Biolog. Daten für den Kinderarzt. Bd. I/2. Aufl. Springer 1954 241-264

41. *v. ÖTTINGEN, K.:* Vergleichende Untersuchungen des mütterlichen und kindlichen Blutes. Arch.Gyn. **129**, 115-145 (1927)

42. *POMMERENKE, W.T.:* Placental interchange. I. On the concentration of certain nitrogenous substances in the blood, before and after passing through the placenta. J.clin.invest. **15**, 485-488 (1936)

43. *PLÜCKTHUN, H.:* Die Plasmaproteine. In: *LINNEWEH, F.:* Die physiologische Entwicklung des Kindes. Springer 1959 315-222

44. *ROGOWSKY, E.:* Fettbilanzstudien bei verschiedenen Säuglingsnahrungen. Diss.Köln 1959

45. *SCHMIDT, G.W.:* Über das Verhalten des Serum-Eiweiß-Gehalts im ersten Lebensjahr. Zschr.Kinderhk. **71**, 472-482 (1952)

46. *SCHREIER, K.:* Eiweißstoffwechsel und Ernährung des Frühgeborenen. In: Symposion in Bad Schachen bei Lindau 2./3. Mai 1964 (herausgeg. von *WILLI, H.* Zürich) Karger 1965 32-45

47. *SHOHL, A.S.:* Mineral Metabolism. Reinhold Publ. Corp., New York 1939

48. *THORBECKE, G.J.* and *KEUNING:* Antibody and Gamma Globulin formation in Vitro in hemopoetic organs. J.Infect.Dis. **98**, 157-171 (1956)

49. *THURAU, R.:* Die Eiweißverarmung bei Säuglingsdystrophie. Mschr.Kinderhk. **99**, 241-247 (1950)

50. *TODD, W.R., CHUINARD, E.W.* and *WOOD, M.T.:* Blood Calcium and Phosphorus in the Newborn. Am.Journ.Dis.Child. **57**, 1278-1287 (1939)

51. *TUDVAD, F., BIRCH-ANDERSEN, A.* and *MARNER, I.L.:* Serum Protein Values in Premature Infants. Acta Paediat., Uppsala **46**, 329-336 (1957)

52. *TULZER, H.:* Über Beziehungen zwischen Placenta und fetalem Serumeiweißbild. Arch.Gyn. **192**, 7-26 (1959)

53. *WERDER-KIND, H.:* Das Serumeiweißbild beim Frühgeborenen. Diss. Zürich 1963

54. *WIESENER, H.:* Verdauung und Resorption bei Frühgeborenen. In: Symposion in Bad Schachen bei Lindau 2./3. Mai 1964 (herausgegeb. von *WILLI, H.* Zürich) Karger 1965 1-15

Herrn Professor Dr. med. G. Jung danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Tochter des Kirchenrats Herbert Cramer und seiner Ehefrau Ruth geb. Anthes wurde ich, Renate Cramer, am 8.8.1940 in Augsburg geboren und legte dort nach Besuch der Volksschule und des Realgymnasiums 1961 die Reifeprüfung ab.

Seit dem Wintersemester 1961/62 belegte ich in Erlangen und Würzburg die vorklinischen Semester und bestand im Mai 1965 in Erlangen die Ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester hörte ich an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen und legte hier im Sommer 1968 das Medizinische Staatsexamen ab.